



全球变暖对下一代健康的影响：高温暴露增加不良出生结局风险

李亚泰^{1†}, 潘明明^{1†}, 薛源¹, 陈宇², 冯斐斐¹, 邓启红^{1*}

1. 郑州大学公共卫生学院, 郑州 450001

2. 郑州大学土木工程学院, 郑州 450001

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: qhdeng@zzu.edu.cn

2023-12-29 收稿, 2024-02-05 修回, 2024-03-04 接受, 2024-03-20 网络版发表

中原科技创新领军人才计划(224200510007)和国家自然科学基金(42277430)资助

摘要 全球变暖作为当今世界最严峻的挑战之一, 对人类健康构成严重威胁. 目前研究主要关注高温对弱势群体(如老年人、儿童等)的直接影响, 而关于高温暴露对不良出生结局的具体影响程度、致病机理以及应对策略的认识仍然存在一定的局限性与不足. 本文系统梳理了高温暴露与不良出生结局之间的流行病学证据, 深入挖掘了其背后的生物学机制, 并针对这些机制提出了应对策略. 流行病学证据表明, 高温暴露可增加流产、死胎、早产、低出生体重和先天畸形等不良出生结局的发病风险. 这一风险的产生与孕妇体温过高、失水、胎盘功能异常、激素调节失衡以及氧化应激/炎症反应等多种生物学机制密切相关. 未来的研究应进一步探索这些生物学机制, 以期找到更为精确的作用通路和关键节点. 在此基础上制定出科学、有效的预防和治疗措施, 最大程度地降低高温暴露对下一代健康的不利影响.

关键词 全球变暖, 高温暴露, 不良出生结局, 发病机制, 干预措施

随着全球气候变暖的加剧, 高温暴露已经成为一个日益严重的公共卫生问题. 热浪和不断上升的平均温度都给人类健康带来了重大的威胁, 特别是对于生理能力有限(孕妇、儿童、老年人、抑郁患者和慢性病人等)或社会经济手段有限的人群^[1]. 先前的研究主要关注全球变暖对老年人群或慢性病患者等特定群体的影响, 而对于孕产妇和新生儿健康的研究相对不足^[2]. 然而, 胎儿的发育对周围环境非常敏感, 高温暴露可能导致早产、低出生体重和先天畸形等不良出生结局, 进而影响儿童后天的生长发育, 以及增加患高血压^[3]、代谢综合征^[4]、肾脏疾病^[5]的风险, 对人口质量与社会可持续发展构成威胁.

面对“全球沸腾”时代, 如何有效降低其对下一代健康的影响是尤为重要的科学问题. 因此, 本文将系统性总结高温暴露与不良出生结局之间的关联证据; 论述其内在的毒理学机制; 并针对这些机制归纳现有应对策略. 本综述旨在揭示全球变暖对下一代健康的重要影响, 总结当下的研究进展及未来发展方向, 从而为相关疾病的早期预防与有效控制提供科学依据与关键策略.

1 高温暴露与不良的出生结局的关联

此部分, 我们聚焦于高温暴露与流产、死胎、早产、低出生体重、先天畸形这五种不良出生结局的关

引用格式: 李亚泰, 潘明明, 薛源, 等. 全球变暖对下一代健康的影响: 高温暴露增加不良出生结局风险. 科学通报, 2025, 70: 3594–3603

Li Y T, Pan M M, Xue Y, et al. Impact of global warming on next-generation health: High temperature increases adverse birth outcomes (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 3594–3603, doi: 10.1360/TB-2023-1352

系,着重关注了热暴露窗口、敏感人群等关键因素。全球范围内的流行病学证据的系统梳理,可为制定更有针对性的孕期保健政策提供支持。

1.1 自发性流产

胚胎或胎儿尚未具有生存能力而妊娠终止者,称为流产。我国将妊娠未达到28周、胎儿体重不足1000 g而终止者,定义为流产^[6]。据统计,有15%~25%的孕妇经历了流产^[7]。自发性流产给孕妇及其家庭带来了巨大的生理和心理负担,同时也成为全球范围内公共卫生的重要挑战。

高温暴露可能是自发性流产的风险因素。在当前全球气候变暖的趋势下,这一因素显得尤为重要。一项加纳孕产妇健康调查的研究^[8]表明,湿球温度每增加1°C,流产风险上升12%~15%。一项南京的病例对照研究^[9]也支持了这一观点,与中位温度相比,高温显著提高了自发性流产的风险。随着温度升高,这一趋势持续增加,在极热温度(33°C)下,最高比值比(OR)可以达到2.07(95%可信区间(95% CI)为1.36~3.16)。

高温对自发性流产的效应可能受暴露时间影响。Sun等人^[10]通过对广东省妇幼保健院的病例对照(2014~2016年,包括2044例流产病例和2285例对照组)分析发现,相比住院(发生流产)前一个月和三个月的情况,住院前两个月的高温暴露,更可能引起自发性流产。此外,Zhao等人^[9]基于南京市妇幼保健院的病例对照数据(2017~2021,包括1002例病例和2004例对照组),发现日平均温度和自发性流产之间存在滞后反应关联,主要集中在暴露后的1~4 d内,该影响随着滞后天数的增加而逐渐减弱。整体上关于高温暴露与自发性流产的研究较少,大多是根据住院时间探究过去高温暴露的关联,并未考虑不同怀孕周期的影响。

1.2 死胎

死胎,指胎儿在妊娠20周后在子宫内死亡^[6],是一种令人痛苦且复杂的孕期并发症,给家庭和社会都带来了沉重的负担。尽管在过去的几十年里,医疗技术和卫生水平的提升使得死胎率有所下降,但在某些地区,尤其是低收入国家,死胎仍然是一个严峻的挑战^[11]。

近年来,随着全球气温的不断升高,高温暴露作为一种潜在的导致死胎的环境危险因素引起了越来越多的关注。美国得克萨斯州的一项研究^[12]发现,分娩前一周体感温度每升高5.6°C,死胎的风险增加45%(95% CI

为18%~77%)。一项涵盖美国六个州的研究^[13]发现,分娩前一周的连续四天高温可以使死胎风险增加3%(95% CI为1%~6%),并且平均温度每超过阈值1°C,死胎风险增加10%(95% CI为4%~17%)。一项对2019年前相关研究的元分析^[2]发现,温度每增加1°C,死胎率增加5%(95% CI为1%~8%)。值得注意的是,不同的热浪定义可能影响其与死胎风险相关性的观察结果。Richards等人^[13]根据高温天气的持续时间和强度构建了不同热浪指标,发现前一周连续四天高温暴露可使死胎风险增加3%(95% CI为1.01~1.06);阈值温度以上每升高1°C,死胎风险增加10%(95% CI为1.04~1.17)。高温暴露对死胎的影响可能与孕期暴露的时间窗口相关。Wang等人^[14]基于2000~2010年期间澳大利亚布里斯班的所有单胎出生记录和相应环境数据,发现了在妊娠的所有月份热浪暴露与死胎风险增加有关。相较于孕晚期暴露,他们认为孕早期的热浪暴露影响更大。然而,在相同地区的另一项基于1994~2013年的队列研究,发现在孕晚期高温暴露与死胎风险的相关性更为显著^[15]。造成这一差异的原因可能是两研究使用的分析方法(包括热暴露定义)不同。

高温暴露与死胎的关联在不同人群中存在异质性。Rammah等人^[12]研究发现在温暖的季节里,孕妇在分娩前一周体感温度每升高5.6°C,西班牙裔和非西班牙裔黑人孕妇发生死胎的风险显著增加,OR(95% CI)值分别为1.60(1.19~2.15)和1.61(1.12~2.30),而白人孕妇的OR(95% CI)值为0.90(0.54~1.50)。此外,孕妇分娩的年龄,受教育程度以及胎儿性别等因素也可能影响高温暴露与死胎的关联^[16]。尽管目前的研究为高温暴露对死胎的影响提供了初步的证据,但仍需要更多的研究来确认这一关系。

1.3 早产

早产,指妊娠不足37周的分娩,是导致新生儿和5岁以下儿童死亡的主要原因^[17],而且早产儿在长期上面临更高的患伤残和慢性非传染性疾病的风险^[3~5]。这对患者、家庭以及整个社会都构成了巨大的负担。

相对较多的研究发现了高温暴露可以增加早产的风险。近期一项研究评估了中国2010~2020年期间热浪相关早产的负担^[18],结果显示由于热浪暴露,平均每年发生13262(95% CI为6962~18802)例早产,相关的经济损失可能超过10亿美元每年。一项纳入了2019年以前Medline和Web of Science数据库中的已有报道的大型

元分析^[2]揭示了高温暴露和早产之间存在关联,温度每升高1°C,早产的风险(OR值)为1.05(95% CI为1.03~1.07);在热浪期间,早产的风险更进一步升高,达到1.16(95% CI为1.10~1.23)。同样地,一项涵盖了非洲、中亚及东南亚的14个低、中等收入国家的研究也证明了高温对早产的显著影响,特别是在多日极端高温暴露的情境下^[11]。另外,对于早产这种不良健康结局,高温还可以与空气污染具有协同效应。例如,韩国一项基于133万出生数据(2010~2016年)研究发现,热浪与高浓度颗粒物联合暴露比单独暴露能引起更高的早产风险^[19]。

不同妊娠窗口期间高温暴露对早产的影响存在一定差异。基于2000~2010年期间澳大利亚布里斯班的所有单胎出生记录和相应的环境数据的研究显示^[14],和孕晚期相比,孕早期和孕中期的热浪经历与早产风险的关联更显著。然而,在相同地区的另一项队列研究,采用最适温度为参照探讨高温暴露相关的死胎风险,发现在孕晚期暴露于高温环境更能增加早产的风险^[15]。造成这个差异的原因可能是两研究使用的分析方法(包括热暴露定义)不同。目前的研究在所有滞后窗口(包括孕当月^[20]或受孕前^[21])都检测到了热暴露与早产的关联。值得注意的是,不同地区报告的妊娠高温敏感窗口期存在差异^[2],在北美和欧洲,更多的报道是关于孕晚期高温暴露与早产的关联,而在低中收入国家更多报道的是孕早期和孕中期的高温脆弱性。

一些研究探究了更容易受高温影响导致早产的亚组人群。Basu等人^[22]对北加州一家大型健康维护组织的医疗记录进行了时间分层病例交叉分析,发现温度每升高5.6°C,18岁和19岁的孕妇发生早产的风险是20~24岁或25~35岁母亲发生风险的2倍以上;非裔和西班牙裔发生早产的风险是亚裔或白人母亲风险的2~3倍。此外,吸烟、饮酒,患有高血压、糖尿病或抑郁也会增加高温暴露导致早产的风险。韩国首尔的一项研究^[23]还发现,受教育程度低和生活在社会经济地位低下的社区的孕妇,与高温暴露相关的早产风险更高。

1.4 低出生体重

婴儿低出生体重,指出生体重小于2500 g,可导致新生儿的生长发育受限^[6]。孕产妇营养不良、孕期健康状况不佳和卫生保健不良是导致低出生体重的主要因素,但近年来研究人员逐渐认识到环境因素,特别是气候变化引起的高温,可能对孕妇和胎儿产生负面影响,

增加低出生体重的风险。

热暴露与胎儿生长受限或低出生体重之间存在关联^[24]。一项涵盖了全球范围内19篇相关研究的大型元分析^[2]发现,有12篇报道了气温升高与低出生体重之间存在一定的关联,整体上温度对体重的影响较小,在大多数研究中每升高1°C体重减少不到10 g。

一些研究还关注了特定孕期的高温暴露对低出生体重的影响。Sun等人^[25]在回顾性观察研究中,对美国403个县的近三千万例分娩记录进行了分析,发现整个孕期的高温暴露与低出生体重有关,这种关联在孕中期和孕晚期被观察到,但在孕早期并不明显。Basu等人^[26]的研究支持了该结论,足月低出生体重与第三个孕期平均温度的呈现明显的正相关,但在第一个孕期两者呈负相关。

高温暴露与低出生体重的关系在不同的人群中可能表现出差异。已有研究表明,黑人或年龄较大的母亲,子代的出生体重更容易受高温暴露的影响^[26]。需要注意,一些因素间存在相互干扰,例如,有研究发现高温暴露后受教育程度高的孕妇发生低出生体重的风险反而更高,这可能是受过高等教育的母亲的生育年龄一般较大,年龄在这里起到了更重要的作用^[26]。

1.5 先天畸形

先天畸形,是指婴儿出生前发生的身体结构、功能或代谢异常。据世界卫生组织估计(<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>),全世界每年有24万名新生儿在出生后28 d内死于先天性疾病。出生缺陷不仅影响儿童的生命健康和生活质量,而且影响整个国家人口素质和人力资源的健康存量,影响经济社会的健康可持续发展。因此,研究先天畸形的致病和危险因素具有重要意义。

一系列流行病学研究揭示了高温暴露与先天畸形之间的关系。其中,报道最多且最一致的是高温暴露与先天性心脏缺陷之间的关联。一项对加拿大魁北克70多万名胎儿进行的回顾性研究^[27]发现,该研究发现,在怀孕后2~8周内胎儿暴露于高温($\geq 30^{\circ}\text{C}$)累计达到15 d,其患危重和非危重心脏缺陷的风险是未暴露于高温的胎儿的1.06倍(95% CI为0.67~1.67)和1.12倍(95% CI为0.98~1.29)。与其他非危重缺陷相比,房间隔缺损与高温的关联性更高。另外,高温暴露与先天性心脏缺陷的关系受时间和地域的影响。一项基于美国多中心的病例对照研究^[28]发现,在夏季和春季,连续3~11天暴露于

的极端热事件与新生儿患室间隔缺损有显著关联(OR值为2.17~3.24)。此外,春季极端热事件在南部地区与新生儿圆锥动脉干畸形和室间隔缺损相关,在东北部地区与心间隔缺陷(包括室间隔和房间隔缺损)相关。

与高温暴露存在相关性的先天畸形还包括神经管缺陷、唇腭裂、尿道下裂和眼部缺陷。加拿大一项回顾性队列研究发现^[29],在神经管闭合妊娠窗口期暴露高温(30°C),特别是在受孕后第4周的第5天和第6天(即在神经管闭合的时间段),神经管缺陷的风险是参考温度20°C时的1.56倍(95% CI为1.04~2.35)和1.49倍(95% CI为1.00~2.21)。Jiang等人^[30]采用病例-对照设计,选取先天性肢体畸形围产儿和健康新生儿作为研究对象,收集孕早期每日大气污染物和温度的个体暴露水平数据,发现高温可以与大气污染物产生协同作用,导致肢体畸形。

怀孕的不同时期对高温的敏感性可能存在差异。有些畸形可能更容易在早期胚胎发育阶段受到高温暴露的影响,而有些则可能更容易在中后期的受到影响。这一差异可能与系统、器官在不同发育时期的敏感性有关。Xu等人^[31]基于中国东部11个城市近百万的新生儿的数据,研究评估了温度与先天性心脏病之间的暴露滞后反应关系,发现在妊娠第10~16周和第26~31周,温度升高与先天性心脏病风险增加相关,并在第28周

达到最大效应。

高温暴露与先天畸形的关联在不同人群中存在差异。教育水平较低地区的新生儿更容易受到高温的影响,导致先天畸形^[31]。这也可能是因为教育水平与经济发展呈正相关。欠发达地区的人们往往较少有途径来避免极端天气。另外,男性胚胎比女性胚胎更容易发育障碍,这可能是由于不同性别的胎儿与母亲的相互作用,以及在成长过程中存在差异^[32]。

2 作用机制

本部分旨在探讨高温暴露与不良出生结局之间的毒理学机制。我们从宏观的孕妇体温调控,到器官水平的胎盘发育,再到系统的免疫应答,再到分子水平的调控,都进行了系统的整理。通过梳理发现,目前关于机制的研究主要集中在理论及动物生理实验上,人类的研究相对缺乏。需要注意的是,不良妊娠结局的病理机制可能重叠,每种结局都可能是多种机制共同导致的结果(图1)^[33]。

(1) 体温升高与脱水。在怀孕和分娩期间,孕妇在调节体温方面面临特殊的挑战^[34]。这一挑战主要源自于怀孕期间生理变化的复杂性,其中包括胎儿代谢产热及额外体重增加所带来的压力等。这些因素使得孕妇在高环境温度下难以维持正常体温,母体体温升高,

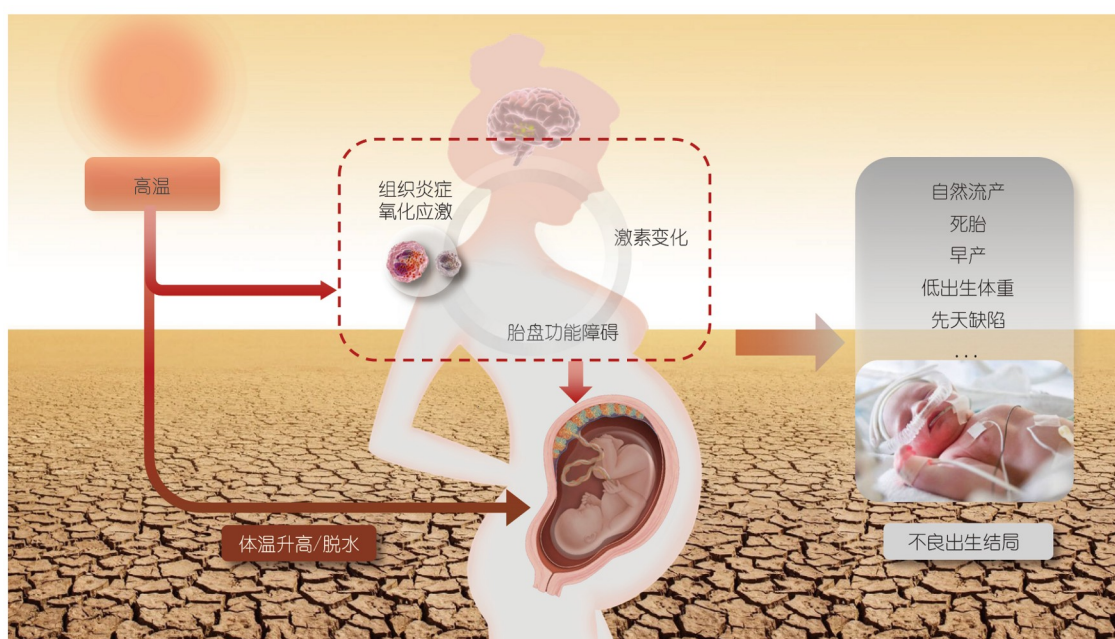


图1 (网络版彩色)高温暴露对不良出生结局的影响

Figure 1 (Color online) Impact of elevated heat exposure on adverse birth outcomes

可能会对胎儿的生长发育产生影响。在分娩过程中, 母体发热会影响新生儿的健康状况。一项大型元分析^[35]总结了36项研究, 发现分娩时母体发热显著增加了新生儿脑损伤的风险(OR值为2.79; 95% CI为2.54~3.06)。这可能是由于体温升高引起了细胞代谢率增加, 脑血流改变, 自由基和谷氨酸等兴奋性产物的释放^[36]。

热暴露导致的孕妇脱水, 不仅通过阻碍蒸发散热而加剧热应激, 还通过一些潜在触发机制进一步影响孕期健康。首先, 脱水导致的血管容量减少, 引起子宫血流减少, 从而可能破坏胎盘蜕膜溶酶体的稳定性, 触发前列腺素的释放, 进而诱发早产^[37]。这个机制强调了脱水与孕妇血液循环和胎盘功能之间微妙而重要的平衡。其次, 脱水与抗利尿激素密切相关, 这是一种在防止脱水方面发挥关键作用的激素。研究表明, 脱水可触发后垂体腺释放抗利尿激素^[38], 而在垂体释放抗利尿激素的同时也可能释放催产素, 从而引起早产^[37]。这一过程揭示了脱水通过调节激素水平导致不良出生结局的生理机制。

(2) 胎盘功能障碍。胎盘, 作为孕妇和胎儿之间的关键器官, 在热应激条件下经历的变化可能直接关系到不良的出生结局^[39]。高温暴露的效应之一是导致胎盘血液供应的减少。在极端高温暴露期间, 孕妇的皮肤血流量增加以增大散热, 胎盘和子宫的血液灌注量可能因此而减少^[40]。实验动物研究表明, 急性热应激可能导致子宫血流量减少高达30%, 这可能成为早产或死胎的潜在触发因素^[41]。其他实验哺乳动物数据显示, 早期妊娠期间的周期性热应激会扰乱控制营养物质转运和代谢过程的基因和蛋白质的表达^[42]。

热暴露也可能改变胎盘的形态和功能。一项基于人群队列的研究^[43]发现, 与参考温度20°C相比, 孕妇在妊娠晚期暴露于29°C高温情况下平均胎盘重量减少了6.03 g(95% CI为0.78~11.28 g), 胎盘体积减少了16.15 cm³(95% CI为6.07~26.24 cm³)。热暴露引起的“胎盘萎缩”可能通过限制胎盘运输效率, 包括氧气和营养物质的运输, 对胎儿的生长产生负面影响。慢性热暴露还与胎盘血管化的减少相关(胎盘迷路带中血管生成因子、血管内皮生长因子表达减少)^[44]。这些变化可能导致胎盘功能的障碍, 影响胎儿的生长, 可能是导致胎儿生长受限和死胎的流行病学观察结果背后的关键机制。

(3) 激素变化。母体激素水平调控着怀孕各阶段的正常进行, 涉及胎儿、胎膜、胎盘和母亲之间的复杂

相互作用。最近的研究表明, 急性热暴露可能引起母体激素水平的变化(包括前列腺素和催产素), 从而影响分娩的正常启动^[41,45]。同时, 高温还可以引起促肾上腺皮质激素(包括皮质醇)水平的升高^[46]。这一激素调控网络的紊乱可能通过影响催产素/前列腺素途径, 进而刺激子宫收缩, 从而影响胎儿的发育和导致早产^[40]。另一方面, 过度的皮质醇水平可能对胎儿组织的发育产生负面影响, 导致出生体重下降^[47]。

(4) 氧化应激与炎症影响。高温暴露可能启动细胞应激反应, 导致细胞内基因表达和蛋白质活性的变化^[48]。为了减少热应激对细胞的不良影响, 一些组织和器官中的耐热性相关基因, 如热休克蛋白, 被临时上调。在孕期, 热休克蛋白的水平可能与孕妇的热适应过程密切相关。热适应过程中, 热休克蛋白的水平与生理表型的变化一致增加(例如核心体温降低、心血管稳定性增加等)^[49]。而另一方面, 激活某些热休克蛋白介导的信号传导可能扰乱母体-胎儿的耐受性, 促使分娩^[50]。与正常足月对照组相比, 热休克蛋白(HSP 70)表达水平在早产母亲的血清和脐带血中有明显上调^[51]。更值得关注的是, 热休克蛋白的升高可能与组织炎症有关^[52]。妊娠期间, 母体免疫系统经历着复杂的调整, 其中先天性免疫反应受到严格调控, 以确保对胎儿同种异体移植物的耐受性。当存在破坏细胞因子微妙平衡的因素时, 可能会增加促炎细胞因子的产生, 并在母胎界面激活分娩机制, 从而导致过早启动^[53]。已有研究表明, 分娩时的胎龄与宫内炎症呈负相关^[54]。

3 应对策略

高温暴露引起的不良的生产结局, 将对孕妇及新生儿的健康产生深远的影响。这不仅对个体家庭构成负担, 也对整个社会的可持续发展构成威胁。在应对高温暴露导致不良出生结局的挑战中, 科学研究和医疗水平扮演着至关重要的角色^[55,56]。通过深入研究母体-胎儿相互作用、细胞和分子的变化(如基因、激素调控), 有助于了解高温导致不良出生结局的内在机理, 从而开发有针对性的药物, 以减轻高温环境对胚胎发育的不利影响; 同时, 针对个体的情况, 定制治疗方案, 有望提高治疗效果, 还可以借助智能监测设备及时记录孕妇体温、心率等数据, 进行早期的干预治疗, 最大限度地降低高温暴露对胎儿的潜在风险^[57]。本部分将从宏观的个体防护到微观的分子调控进行系统综述。

(1) 保持合适的体温与充足的饮水量。高温期间,

孕妇保持合适的体温与充足饮水量是降低不良影响的最为直接有效的途径^[56,58]。孕妇是自己和胎儿健康的第一责任人,孕妇应主动获取天气信息,合理安排工作和休息时间,保持良好的饮食和水分摄入。当身体出现异常的体温升高或脱水症状时应及时寻求专业医疗帮助。同时,社会组织在应对高温引起的不良生产结局中可发挥积极作用,应开展公众宣传和教育活动^[59],设立临时避难所,协助孕妇获取救助和资源^[55,58]。政府管理方面,应健全气象监测和预警系统,建立响应机制,鼓励企业提供更加灵活的工作安排。

(2) 抑制子宫收缩。直接热暴露刺激或激素调节引起的子宫收缩是导致早产的重要诱因。因此,抑制子宫收缩力是预防早产的关键策略。有大量证据支持环磷酸腺苷(cAMP)在维持妊娠期间子宫静止状态发挥重要作用^[60]。cAMP水平的升高促进子宫肌松弛和静止,主要是通过调节钙通道、钾通道和肌球蛋白轻链激酶等多个细胞内靶点。许多内源性促孕激素(如松弛素、人绒毛膜促性腺激素和降钙素基因相关肽)可以增加cAMP水平^[61],从而抑制子宫收缩。因此,激活促进子宫肌层的cAMP信号,促进子宫肌层放松,可能是预防早产的有效途径。

(3) 激素调控。激素对妊娠过程起到非常重要的作用,激素调控是应对不良出生结局的重要手段之一。例如,孕酮被认为是维持妊娠的关键激素,孕酮的下降被认为是“早产综合征”的发病机制^[62]。一项对宫颈长度较短(早产的危险因素)的女性的个体患者数据荟萃分析^[63]显示,阴道孕酮可降低早产率,相对于安慰剂组,<28周的相对风险值(95% CI)为0.50(0.30~0.81),<33周的相对风险为0.58(0.42~0.80),<35周的相对风险为0.69(0.55~0.88);同时阴道孕酮可降低出生体重风险(相对风险为0.55;95% CI为0.38~0.80)。另一方面,催产素的升高也是引起早产的重要因素,但目前没有足够的证据支持使用催产素类药物,如催产素受体拮抗剂,对早产的改善作用^[64]。

(4) 抑制氧化应激与炎症。氧化应激与炎症激活是早产等不良出生结局的重要诱因,因而也是新型药物的药理靶点。降低热休克蛋白水平可能改善不良出生结局。Lin等人^[65]的研究发现槲皮素可以预防早产,进一步的分子学机制探究发现,热休克蛋白90 α 家族类A成员1是槲皮素发生作用的中心靶点,槲皮素与热休克蛋白的结合可能是槲皮素降低早产背后的重要机制^[66]。

应激因素诱导胎盘组织中无菌性炎症特征还可通过一些通路进行阻断。例如,细胞炎症因子(IL-1)在无菌炎症中起着关键的协调作用,促炎细胞因子受体拮抗剂(IL1Ra)治疗可防止氧化应激诱导的IL-6和IL-8释放,该药物具有阻止胎儿生长受限和死产中胎盘炎症的潜在作用^[67]。类似地,Toll样受体(TLRs),特别是TLR4,是控制早产和正常分娩前炎症活化的关键角色。TLR4能够识别和响应多种传染性和无菌性促炎刺激因子,从而激活并加速分娩的级联反应^[68]。临床前研究已将TLR4确定为促进子宫静止并保护胎儿免受炎症损伤的药物靶点^[69]。动物模型研究表明,使用生物活性或药物制剂阻断TLR4信号传导可以有效地预防由炎症引起的早产^[70]。

4 总结与展望

不良出生结局对下一代健康与发展可产生长期深远影响,深入研究其危险因素和影响机制,不仅能揭示生命早期阶段与环境因素的相互作用,还能为制定预防和应对策略提供科学依据。本研究通过对流行病学证据的综合分析发现,高温暴露可增加流产、死胎、早产、低出生体重和先天畸形的风险。这些关联背后的生物学机制较为复杂,可能涉及孕妇体温升高、脱水、胎盘功能异常、激素水平波动等多个层面。根据这些机制通路,我们进一步提出了应对策略。

通过综述,我们发现以往流行病学研究存在一些不足与缺陷:(1) 缺乏统一的高温暴露定义,致使不同研究结果无法进行横向对比;(2) 孕妇的实际高温暴露情况与室外高温情况存在一定偏差,现有研究集中在室外高温与不良出生结局的关系,但经济条件稍好的孕妇在高温天气下可能更多地待在温度相对适宜的空调房内;(3) 关键暴露窗口和敏感人群尚未确定,受研究方法和人群样本信息所限,未能形成统一的可信的科学结论,无法提出有针对性的预防建议。为了解决这些问题,我们提出以下建议:(1) 根据热暴露的强度以及持续时间确定统一的高温热暴露定义,在统一的定义下开展系统的流行病学研究;(2) 结合孕妇的行为模式,统计孕妇实际暴露高温的强度与时长,根据实际暴露情况与不良出生结局做关联性分析;(3) 结合大规模人群数据,开展更精细的分层研究,确定高温暴露对不良出生结局影响的关键参数(如阈值温度、暴露窗口等),为针对性地开展公共卫生干预提供理论支撑。

在生物学机制研究方面,目前的研究多集中在动

物模型以及流行病学的关联性分析上,在未来的研究中,我们需要更深入地挖掘这背后的分子机制,为制定更有针对性的预防和治疗方案提供更为精准的科学支持。同时,我们也需要跨学科的协作,整合流行病学、

生物医学、气象学等多领域的专业知识。通过共同的努力,我们有望在不远的将来找到更有效的方法来缓解高温暴露对母婴健康带来的负面影响,确保每个新生命都有一个更好的开端。

参考文献

- Cai W J, Zhang C, Zhang S H, et al. Leveraging climate actions for healthy ageing (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 4472–4479 [蔡闻佳, 张弛, 张诗卉, 等. 以气候行动助力健康老龄化. *科学通报*, 2023, 68: 4472–4479]
- Chersich M F, Pham M D, Areal A, et al. Associations between high temperatures in pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight, and stillbirths: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2020, 371: m3811
- Bertagnolli M, Luu T M, Lewandowski A J, et al. Preterm birth and hypertension: Is there a link? *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18: 28
- Catov J M, Althouse A D, Lewis C E, et al. Preterm delivery and metabolic syndrome in women followed from prepregnancy through 25 years later. *Obstet Gynecol*, 2016, 127: 1127–1134
- Luyckx V A. Preterm birth and its impact on renal health. *Semin Nephrol*, 2017, 37: 311–319
- Xie X, Kong B H, Duan T, et al. *Obstetrics and Gynecology* (in Chinese). Beijing: People's Medical Publishing House, 2018 [谢幸, 孔北华, 段涛, 等. 妇产科学. 北京: 人民卫生出版社, 2018]
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril*, 2012, 98: 1103–1111
- Asamoah B, Kjellstrom T, Östergren P O. Is ambient heat exposure levels associated with miscarriage or stillbirths in hot regions? A cross-sectional study using survey data from the Ghana maternal health survey 2007. *Int J Biometeorol*, 2018, 62: 319–330
- Zhao S, Xu J, Li W, et al. High-temperature exposure and risk of spontaneous abortion during early pregnancy: A case-control study in Nanjing, China. *Environ Sci Pollut Res*, 2023, 30: 29807–29813
- Sun X, Luo X, Cao G, et al. Associations of ambient temperature exposure during pregnancy with the risk of miscarriage and the modification effects of greenness in Guangdong, China. *Sci Total Environ*, 2020, 702: 134988
- McElroy S, Ilango S, Dimitrova A, et al. Extreme heat, preterm birth, and stillbirth: A global analysis across 14 lower-middle income countries. *Environ Int*, 2022, 158: 106902
- Rammah A, Whitworth K W, Han I, et al. Temperature, placental abruption and stillbirth. *Environ Int*, 2019, 131: 105067
- Richards M, Huang M, Strickland M J, et al. Acute association between heatwaves and stillbirth in six US states. *Environ Health*, 2022, 21: 59
- Wang J, Tong S, Williams G, et al. Exposure to heat wave during pregnancy and adverse birth outcomes: An exploration of susceptible windows. *Epidemiology*, 2019, 30: S115–S121
- Li S, Chen G, Jaakkola J J K, et al. Temporal change in the impacts of ambient temperature on preterm birth and stillbirth: Brisbane, 1994–2013. *Sci Total Environ*, 2018, 634: 579–585
- Basu R, Sarovar V, Malig B J. Association between high ambient temperature and risk of stillbirth in California. *Am J Epidemiol*, 2016, 183: 894–901
- Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet*, 2015, 385: 430–440
- Zhang Y, Hajat S, Zhao L, et al. The burden of heatwave-related preterm births and associated human capital losses in China. *Nat Commun*, 2022, 13: 7565
- Kwag Y, Kim M H, Oh J, et al. Effect of heat waves and fine particulate matter on preterm births in Korea from 2010 to 2016. *Environ Int*, 2021, 147: 106239
- Zheng X, Zhang W, Lu C, et al. An epidemiological assessment of the effect of ambient temperature on the incidence of preterm births: Identifying windows of susceptibility during pregnancy. *J Therm Biol*, 2018, 74: 201–207
- Guo T, Wang Y, Zhang H, et al. The association between ambient temperature and the risk of preterm birth in China. *Sci Total Environ*, 2018, 613–614: 439–446
- Basu R, Chen H, Li D K, et al. The impact of maternal factors on the association between temperature and preterm delivery. *Environ Res*, 2017, 154: 109–114
- Son J Y, Lee J T, Lane K J, et al. Impacts of high temperature on adverse birth outcomes in Seoul, Korea: Disparities by individual- and community-level characteristics. *Environ Res*, 2019, 168: 460–466
- Mehta M, Basu R, Ghosh R. Adverse effects of temperature on perinatal and pregnancy outcomes: Methodological challenges and knowledge gaps.

- Front Public Health, 2023, 11: 1185836
- 25 Sun S, Weinberger K R, Spangler K R, et al. Ambient temperature and preterm birth: A retrospective study of 32 million US singleton births. *Environ Int*, 2019, 126: 7–13
 - 26 Basu R, Rau R, Pearson D, et al. Temperature and term low birth weight in California. *Am J Epidemiol*, 2018, 187: 2306–2314
 - 27 Auger N, Fraser W D, Sauve R, et al. Risk of congenital heart defects after ambient heat exposure early in pregnancy. *Environ Health Perspect*, 2017, 125: 8–14
 - 28 Lin S, Lin Z, Ou Y, et al. Maternal ambient heat exposure during early pregnancy in summer and spring and congenital heart defects—A large US population-based, case-control study. *Environ Int*, 2018, 118: 211–221
 - 29 Auger N, Fraser W D, Arbour L, et al. Elevated ambient temperatures and risk of neural tube defects. *Occup Environ Med*, 2017, 74: 315–320
 - 30 Jiang W, Liu Z, Ni B, et al. Modification of the effects of nitrogen dioxide and sulfur dioxide on congenital limb defects by meteorological conditions. *Hum Reprod*, 2021, 36: 2962–2974
 - 31 Xu W, Li D, Shao Z, et al. The prenatal weekly temperature exposure and neonatal congenital heart disease: A large population-based observational study in China. *Environ Sci Pollut Res*, 2023, 30: 38282–38291
 - 32 Deegan D F, Nigam P, Engel N. Sexual dimorphism of the heart: Genetics, epigenetics, and development. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 668252
 - 33 Bonell A, Part C, Okomo U, et al. An expert review of environmental heat exposure and stillbirth in the face of climate change: Clinical implications and priority issues. *BJOG-Int J Obstet Gy*, 2024, 131: 623–631
 - 34 Wells J C K. Thermal environment and human birth weight. *J Theor Biol*, 2002, 214: 413–425
 - 35 Morton S, Kua J, Mullington C J. Epidural analgesia, intrapartum hyperthermia, and neonatal brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesthesia*, 2021, 126: 500–515
 - 36 Kasdorf E, Perlman J M. Hyperthermia, inflammation, and perinatal brain injury. *Pediatr Neurol*, 2013, 49: 8–14
 - 37 Guinn D A, Goepfert A R, Owen J, et al. Management options in women with preterm uterine contractions: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 177: 814–818
 - 38 Thornton S N. Thirst and hydration: Physiology and consequences of dysfunction. *Physiol Behav*, 2010, 100: 15–21
 - 39 Cowell W, Ard N, Herrera T, et al. Ambient temperature, heat stress and fetal growth: A review of placenta-mediated mechanisms. *Mol Cell Endocrinol*, 2023, 576: 112000
 - 40 Samuels L, Nakstad B, Roos N, et al. Physiological mechanisms of the impact of heat during pregnancy and the clinical implications: Review of the evidence from an expert group meeting. *Int J Biometeorol*, 2022, 66: 1505–1513
 - 41 Dreiling C E, Carman III F S, Brown D E. Maternal endocrine and fetal metabolic responses to heat stress. *J Dairy Sci*, 1991, 74: 312–327
 - 42 Zhao W, Liu F, Marth C D, et al. Maternal heat stress alters expression of genes associated with nutrient transport activity and metabolism in female placentae from mid-gestating pigs. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4147
 - 43 Wang J, Liu X, Dong M, et al. Associations of maternal ambient temperature exposures during pregnancy with the placental weight, volume and PFR: A birth cohort study in Guangzhou, China. *Environ Int*, 2020, 139: 105682
 - 44 Olivier K, Reinders L A, Clarke M W, et al. Maternal, placental, and fetal responses to intermittent heat exposure during late gestation in mice. *Reprod Sci*, 2021, 28: 416–425
 - 45 Wolfenson D, Bartol F F, Badinga L, et al. Secretion of PGF2 α and oxytocin during hyperthermia in cyclic and pregnant heifers. *Theriogenology*, 1993, 39: 1129–1141
 - 46 Wang L I, Liu F, Luo Y, et al. Effect of acute heat stress on adrenocorticotrophic hormone, cortisol, interleukin-2, interleukin-12 and apoptosis gene expression in rats. *Biomed Rep*, 2015, 3: 425–429
 - 47 Shearer F J G, Wyrwoll C S, Holmes M C. The role of 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase type 2 in glucocorticoid programming of affective and cognitive behaviours. *Neuroendocrinology*, 2019, 109: 257–265
 - 48 Horowitz M. From molecular and cellular to integrative heat defense during exposure to chronic heat. *Comp Biochem Phys A*, 2002, 131: 475–483
 - 49 Tyler C J, Reeve T, Hodges G J, et al. The effects of heat adaptation on physiology, perception and exercise performance in the heat: A meta-analysis. *Sports Med*, 2016, 46: 1699–1724
 - 50 Huusko J M, Tiensuu H, Haapalainen A M, et al. Integrative genetic, genomic and transcriptomic analysis of heat shock protein and nuclear hormone receptor gene associations with spontaneous preterm birth. *Sci Rep*, 2021, 11: 17115
 - 51 Chang A, Zhang Z, Jia L, et al. Alteration of heat shock protein 70 expression levels in term and preterm delivery. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 2013, 26: 1581–1585
 - 52 Moseley P L. Heat shock proteins and the inflammatory response. *Ann New York Acad Sci*, 1998, 856: 206–213
 - 53 Peltier M R. Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003, 1: 122
 - 54 Stinson L F, Payne M S. Infection-mediated preterm birth: Bacterial origins and avenues for intervention. *Aust NZ J Obst Gynaeco*, 2019, 59: 781–790

- 55 Lee V, Zermoglio F, Ebi K. Heat Waves and Human Health—Emerging Evidence and Experience to Inform Risk Management in a Warming World. United States Agency for International Development, 2019
- 56 Public Health England, NHS England, Local Government Association, et al. Heatwave Plan for England: Protecting Health and Reducing Harm From Severe Heat and Heatwaves. 2011
- 57 World Health Organization. Heat and Health in the WHO European Region: Updated Evidence for Effective Prevention. 2021
- 58 Chersich M F, Scorgie F, Filippi V, et al. Increasing global temperatures threaten gains in maternal and newborn health in Africa: A review of impacts and an adaptation framework. *Intl J Gynecol Obstet*, 2023, 160: 421–429
- 59 Cai W J, Zhang C, Zhang S H, et al. Seizing the window of opportunity to mitigate the impact of climate change on the health of Chinese residents (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 1899–1905 [蔡闻佳, 张弛, 张诗卉, 等. 把握机会窗口期减缓气候变化对中国居民健康影响. *科学通报*, 2023, 68: 1899–1905]
- 60 Yuan W, López Bernal A. Cyclic AMP signalling pathways in the regulation of uterine relaxation. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2007, 7: S10
- 61 Lai P F, Tribe R M, Johnson M R. Differential impact of acute and prolonged cAMP agonist exposure on protein kinase A activation and human myometrium contractile activity. *J Physiol*, 2016, 594: 6369–6393
- 62 Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: The role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gyne*, 2007, 30: 675–686
- 63 Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206: 124.e1–124.e19
- 64 Groom K M. Pharmacological prevention of prematurity. *Best Pract Res Clin Obstet GynaEcol*, 2007, 21: 843–856
- 65 Lin X, Peng Q, Zhang J, et al. Quercetin prevents lipopolysaccharide-induced experimental preterm labor in mice and increases offspring survival rate. *Reprod Sci*, 2020, 27: 1047–1057
- 66 Zhang J, Peng Q, Deng Y, et al. The preventive effects of quercetin on preterm birth based on network pharmacology and bioinformatics. *Reprod Sci*, 2022, 29: 193–202
- 67 Baker B C, Heazell A E P, Sibley C, et al. Hypoxia and oxidative stress induce sterile placental inflammation *in vitro*. *Sci Rep*, 2021, 11: 7281
- 68 Robertson S A, Wahid H H, Chin P Y, et al. Toll-like receptor-4: A new target for preterm labour pharmacotherapies? *Curr Pharm Des*, 2018, 24: 960–973
- 69 Robertson S A, Hutchinson M R, Rice K C, et al. Targeting Toll-like receptor-4 to tackle preterm birth and fetal inflammatory injury. *Clin Trans Imm*, 2020, 9: e1121
- 70 Li L, Kang J, Lei W. Role of Toll-like receptor 4 in inflammation-induced preterm delivery. *Mol Hum Reprod*, 2009, 16: 267–272

Summary for “全球变暖对下一代健康的影响: 高温暴露增加不良出生结局风险”

Impact of global warming on next-generation health: High temperature increases adverse birth outcomes

Yatai Li^{1†}, Mingming Pan^{1†}, Yuan Xue¹, Yu Chen², Feifei Feng¹ & Qihong Deng^{1*}

¹ College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

² School of Civil Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

† Equally contributed to this work

* Corresponding author, E-mail: qhdeng@zzu.edu.cn

As global warming intensifies, the rising temperature is posing a great threat to human health, particularly among vulnerable population groups such as the elderly, young children, and pregnant women. Fetal development is highly vulnerable to the ambient environment, and exposure to high temperatures may contribute to adverse birth outcomes, which can significantly impact the postnatal growth and development of children, and cause significant socioeconomic burdens. Nevertheless, how high temperature influences the risk of adverse birth outcomes and how to mitigate these effects remain unclear.

This article systematically reviews epidemiological evidence about the impact of high-temperature exposure on adverse birth outcomes, summarizes the underlying biological mechanisms, and proposes coping strategies. An increasing amount of evidence indicates that high-temperature exposure could contribute to a spectrum of adverse birth outcomes, including spontaneous abortion, stillbirth, preterm birth, low birth weight, and congenital anomalies. The underlying mechanisms involve increased maternal core temperature and dehydration, disruptions in placental function, alterations in hormonal profiles, augmented oxidative stress, and inflammatory responses. Accordingly, appropriate measures can be taken to mitigate the adverse effects of high temperature on birth outcomes, such as maintaining appropriate body temperature and sufficient water intake, inhibiting uterine contractions, regulating hormones, and suppressing oxidative stress and inflammation.

Previous research has shed partial light on this significant scientific issue. However, ongoing studies still face some challenges: Firstly, the lack of a standardized definition for high-temperature exposure complicates the identification and categorization. Variations in the definition of high-temperature exposure, encompassing different intensities and durations, can lead to disparate conclusions. Secondly, discrepancies between pregnant women's actual high-temperature exposure and outdoor conditions impact the accuracy of analysis results. The actual duration of high-temperature exposure should exclude the period spent in air-conditioned indoor environments, yet obtaining this information is challenging. Thirdly, critical exposure windows and sensitive populations remain undefined. Moreover, the underlying mechanisms are not yet fully understood. The associations between specific indicators and adverse birth outcomes are relatively straightforward to identify, but establishing causality is complex. Overall, these factors impede the development of further prevention and control measures.

Future research should pay more attention to the following aspects: (1) Standardizing the definition of high-temperature exposure, which may involve different regional, demographic, and other characteristic factors; (2) gathering precise epidemiological and specific subject information. Based on the large-scale datasets, more detailed stratified studies should be conducted to identify these critical parameters, including threshold temperatures and exposure windows. Additionally, a more comprehensive exploration of the molecular mechanism is essential to provide precise scientific support for the development of targeted prevention and treatment strategies. To fulfill these objectives, it is essential to integrate expertise from multidisciplinary fields, including epidemiology, biomedicine, meteorology, and other relevant disciplines. Through collaborative endeavors, more efficacious strategies can be identified to mitigate the adverse impact of high-temperature exposure on maternal and child health in the foreseeable future, ensuring an improved start for every new life.

global warming, heat exposure, adverse birth outcomes, pathogenesis, interventions

doi: [10.1360/TB-2023-1352](https://doi.org/10.1360/TB-2023-1352)